POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Testarzon 23 mg/pritisk transdermalni gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 20 mg testosterona.
En pritisk na črpalko odmeri 1,15 g (1,25 ml) gela, kar ustreza 23 mg testosterona.

Pomožna snov z znanim učinkom: 1,15 g gela vsebuje 0,23 g propilenglikola, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni gel
Homogen, prosojen in rahlo opalescenten gel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje s testosteronom v primeru hipogonadizma pri odraslih moških, če se pomanjkanje testosterona kaže s kliničnimi znaki in je potrjeno z biokemičnimi preiskavami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški
Priporočen začetni odmerek zdravila Testarzon znaša 23 mg testosterona (en pritisk na črpalko) enkrat na dan. Za zagotavljanje ustreznega odmerjanja je treba periodično meriti ravni testosterona v serumu in titrirati odmerek za vzdrževanje ustreznih ravni testosterona v serumu (glejte poglavje 4.4).

Približno 14 dni in 35 dni po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka je treba meriti raven testosterona v serumu 2 do 4 ure po odmerjanju. Če je koncentracija testosterona v serumu pod 17,3 nmol/l (500 ng/dl), se lahko dnevni odmerek zdravila Testarzon poveča za količino enega pritiska na črpalko. Če koncentracija testosterona v serumu preseže 36,4 nmol/L (1050 ng/dL), se lahko dnevni odmerek zdravila Testarzon zmanjša za en pritisk na črpalko.

Titracija odmerka mora temeljiti tako na ravni testosterona v serumu kot tudi prisotnosti kliničnih znakov ter simptomov, ki kažejo na pomanjkanje testosterona.

Starostniki
Enak odmerek kot za odrasle. Treba pa je upoštevati, da se ravni testosterona fiziološko nižajo s staranjem (glejte poglavje 4.4).

Največji priporočeni odmerek
Največji priporočeni odmerek je 69 mg testosterona na dan, kar ustreza 3 pritiskom na črpalko.

Ledvična in jetrna okvara
Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso bile izvedene študije učinkovitosti in varnosti tega zdravila. Zato je treba pri teh bolnikih nadomestno zdravljenje s testosteronom uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4). Po zdravljenju z zdravilom Testarzon so bili nivoji testosterona pri ljudeh z blago ali zmerno ledvično okvaro podobni kot pri ljudeh z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 5.2).

Ženska populacija
Uporaba zdravila Testarzon pri ženskah ni indicirana.

Pediatrična populacija
Uporaba zdravila Testarzon pri otrocih ni indicirana. Uporaba zdravila Testarzon pri moških, mlajših od 18 let, ni bila klinično ovrednotena.

Način uporabe
Transdermalna uporaba.

Zdravilo Testarzon je gel, ki se ga nanese s pomočjo aplikatorja na nadlaket in ramo. Bolnike je treba opozoriti, da zdravila Testarzon ne smejo nanašati s prsti ali rokami.

Priprava nove črpalke
Za zagotavljanje pravilnega odmerjanja je treba bolnikom naročiti, da vsako novo črpalko pred prvo uporabo pripravijo, tako da glavo črpalke pritisnejo do konca navzdol nad papirnatim prtičkom, dokler se ne pojavi gel. Zavrzite začetni gel in varno zavrzite uporabljen papirnati prtiček.

Uporaba
Bolnik mora zdravilo Testarzon nanesti enkrat na dan z aplikatorjem, najbolje zjutraj na čisto, suho, nepoškodovano kožo nadlakti in rame. Prejeti odmerek testosterona bo manjši, če se zdravilo Testarzon uporabi na trebuhu ali stegnu, zaradi tega spreminjanje mesta uporabe ni priporočeno (glejte poglavje 5.2).

Za nanos gela odstranite pokrov aplikatorja, črpalko namestite nad glavo aplikatorja in glavo črpalke pritisnite enkrat do konca navzdol. Bolnikom je treba naročiti, da na aplikator naenkrat odmerijo količino enega pritiska na črpalko. Z aplikatorjem naj enakomerno razporedijo gel preko čim večje površine nadlakti in rame ter pri tem preprečijo stik rok z gelom. Kadar je za dnevni odmerek potreben več kot en pritisk na črpalko, se postopek ponovi na drugi nadlakti in rami.

Odmerek	**Način nanosa**
23 mg (1 pritisk na črpalko)	Na nadlaket in ramo **nanesite količino enega pritiska na** črpalko.
46 mg (2 pritiska na črpalko)	Na nadlaket in ramo **nanesite količino enega** pritiska na črpalko. **Ponovite** za nanos količine enega pritiska na črpalko na drugo nadlaket in ramo.

	Na nadlaket in ramo **nanesite količino enega** pritiska na črpalko.
69 mg (3 pritiski na črpalko)	**Ponovite** za nanos količine enega pritiska na črpalko na drugo nadlaket in ramo. **Znova ponovite** za nanos količine tretjega pritiska na črpalko na prvo nadlaket in ramo.

Čiščenje aplikatorja
Po uporabi je treba aplikator očistiti s papirnatim robčkom in nanj namestiti zaščitni pokrovček. Uporabljeni robček varno zavrzite, izdelek pa varno hranite nedosegljivo otrokom.

Po uporabi
Bolnikom je treba naročiti, da si morajo v primeru stika rok z gelom med nanašanjem, takoj po nanosu zdravila Testarzon roke umiti z vodo in milom.
Bolnikom je treba naročiti, da morajo počakati, da se mesto nanosa povsem posuši, preden se oblečejo.
Bolnikom je treba naročiti, da morajo s prhanjem, plavanjem ali kopanjem počakati vsaj 2 uri, da preprečijo zmanjšano absorpcijo testosterona (glejte poglavje 4.4).
Nosite oblačila, ki pokrijejo mesto nanosa, da preprečite nenameren prenos na druge osebe in hišne živali.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino, propilenglikol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- znan karcinom dojke ali prostate oziroma sum nanj

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Testarzon se sme uporabljati samo v primeru ugotovljenega hipogonadizma in če so bile pred začetkom zdravljenja izključene druge etiologije, ki povzročajo enake simptome. Pomanjkanje testosterona mora biti jasno nakazano s kliničnimi lastnostmi (regresija sekundarnih spolnih znakov, sprememba v telesni konstituciji, astenija, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija itn.) in potrjeno z dvema ločenima meritvama testosterona v krvi pred začetkom katerega koli nadomestnega zdravljenja s testosteronom, vključno z zdravljenjem z zdravilom Testarzon.

Pred uvedbo zdravljenja s testosteronom je treba vse bolnike temeljito pregledati, da se izključi tveganje zaradi morebitnega že prisotnega raka prostate.
Pri bolnikih, ki se zdravijo s testosteronom, je treba dojke in prostato skrbno in redno nadzirati v skladu s priporočenimi metodami (digitalni rektalni pregled in ocena vrednosti PSA v serumu) vsaj enkrat na leto, pri starejših bolnikih in ogroženih bolnikih (bolniki s kliničnimi ali z družinskimi dejavniki) pa vsaj dvakrat na leto.

Ravni testosterona je treba spremljati na začetku zdravljenja in v rednih presledkih med zdravljenjem. Zdravniki morajo odmerke prilagoditi posamezniku, da zagotovijo vzdrževanje enake ravni testosterona kot pri zdravih spolnih žlezah. Določeni klinični znaki, kot so razdražljivost, živčnost, povečanje telesne teže, dolgotrajne ali pogoste erekcije, lahko nakazujejo na čezmerno izpostavljenost androgenom in zahtevajo prilagoditev odmerka.

Androgeni lahko pospešijo napredovanje subklinične oblike raka prostate in benigno hiperplazijo prostate.

Zdravilo Testarzon je treba previdno uporabljati pri bolnikih z rakom, ki jih ogroža hiperkalciemija (in spremljajoča hiperkalciurija) zaradi kostnih metastaz. Pri teh bolnikih so priporočljive redne kontrole koncentracije kalcija v serumu.

Zdravilo Testarzon ni namenjeno zdravljenju moške neplodnosti ali impotence.

Pri bolnikih v starosti nad 65 let je malo izkušenj glede varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Testarzon. Mnenja o starostno specifičnih referenčnih vrednostih testosterona še niso poenotena. Treba pa je upoštevati, da se fiziološke ravni testosterona nižajo s staranjem.

Testosteron lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Testarzon je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hipertenzijo.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, jetrno ali ledvično okvaro ali ishemično boleznijo srca lahko zdravljenje s testosteronom povzroči hude zaplete, za katere je značilen edem z ali brez kongestivnega srčnega popuščanja. V takih primerih je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Motnje strjevanja krvi:
Testosteron je treba uporabljati previdno pri bolnikih s trombofilijo ali dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo (VTE), saj po začetku trženja obstajajo študije in poročila o trombotičnih dogodkih (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija, očesna tromboza) pri teh bolnikih med zdravljenjem s testosteronom. Pri bolnikih s trombofilijo so poročali o primerih VTE, tudi med zdravljenjem z antikoagulanti, zato je po prvem trombotičnem dogodku potrebno skrbno pretehtati nadaljevanje zdravljenja s testosteronom. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba sprejeti nadaljnje ukrepe za zmanjšanje posameznega tveganja za VTE.

Testosteron je treba uporabljati previdno pri bolnikih z ishemično boleznijo srca, epilepsijo in migrenami, saj se ta stanja lahko poslabšajo.

Objavljena so poročila o večjem tveganju za apnejo med spanjem pri hipogonadnih moških, zdravljenih z estri testosterona, še zlasti pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja kot sta debelost in kronična bolezen dihal.

Če se pri bolniku pojavi huda reakcija na mestu nanosa, je treba znova oceniti zdravljenje in ga prekiniti, če je potrebno.

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z androgeni, je treba redno spremljati naslednje laboratorijske parametre: hemoglobin, hematokrit, teste delovanja jeter in raven lipidov.

Zdravila Testarzon se ne sme uporabljati pri ženskah zaradi možnega pojava virilizacijskih učinkov.

Ker umivanje po nanosu zdravila Testarzon zmanjša vrednosti testosterona, je treba bolnikom pojasniti, da se vsaj 2 uri po nanosu zdravila Testarzon ne smejo umivati ali prhati. Če se bolnik umiva prej kot 2 uri po nanosu gela, se absorpcija testosterona lahko zmanjša.

Zdravilo Testarzon vsebuje propilenglikol, ki lahko povzroči draženje kože.

Zdravilo Testarzon vsebuje etanol. To zdravilo vsebuje 538,70 mg alkohola (etanola) v enem 1,15 g odmerku, kar ustreza 468,40 mg/g (46,84 % m/m). Lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

Zdravila na osnovi alkohola, vključno z zdravilom Testarzon, so vnetljiva, zato se izogibajte ognju, plamenu in kajenju dokler se gel ne posuši.

Tveganje za prenos
Brez ustreznih previdnostnih ukrepov se testosteron v obliki gela ob tesnem stiku kože ob kožo lahko prenese na druge osebe (nenamerna androgenizacija), pri katerih se lahko v primeru ponavljajočega se stika zvečajo vrednosti testosterona v serumu in lahko se pojavijo neželeni učinki, kot so rast dlak na obrazu in/ali telesu, akne, poglobitev glasu ali nepravilnosti menstrualnega cikla.

Zdravnik mora bolnika natančno poučiti o tveganjih prenosa testosterona in o potrebnih varnostnih ukrepih (glejte nadaljevanje). Zdravila Testarzon se ne sme predpisati bolnikom, pri katerih obstaja veliko tveganje, da ne bodo upoštevali navodil za varno uporabo zdravila (npr. hud alkoholizem, zloraba drog, hude duševne motnje).

Prenos se lahko prepreči z nošenjem oblačil, ki prekrivajo mesto nanosa gela in s prhanjem pred stikom.

Priporočljivi so naslednji previdnostni ukrepi:
Za bolnika:
- Uporabljajte aplikator (pokrov) za nanašanje gela brez stika z rokami, da zmanjšate tveganje za sekundarno izpostavljenost testosteronu.
- Če ste se gela med nanašanjem dotaknili z roko, si po nanosu gela temeljito umijte roke z milom in vodo.
- Ko se gel po nanosu posuši, pokrijte predel kože, kamor je gel nanešen, z oblačilom.
- Oprhajte se pred vsako priložnostjo v kateri bi lahko prišlo do stika kože s kožo druge osebe.

Za osebe, ki se ne zdravijo z zdravilom Testarzon:
- V primeru stika s predelom kože na katerega je bil nanesen gel s testosteronom, bolnik pa se predhodno ni oprhal ali predela zaščitil z oblačilom, si mora oseba predel kože, ki je prišel v stik, čimprej umiti z milom in vodo.
- O pojavu znakov prekomerne izpostavljenosti androgenom, kot so akne ali spremembe v poraščenosti, je treba obvestiti zdravnika.

Za zagotovitev varnosti partnerja je treba bolniku pojasniti, da ima spolne odnose lahko šele daljši čas po nanosu zdravila Testarzon, da mora med spolnim odnosom nositi majico, ki pokriva mesto nanosa gela, ali pa se mora pred spolnim odnosom oprhati.

Priporočljivo je, da bolnik pri vsakem stiku z otrokom nosi majico, ki prekriva mesto nanosa, da se tako prepreči tveganje za prenos zdravila na otroka.

Nosečnice se morajo izogibati kakršnemu koli stiku z mesti, kamor je bilo naneseno zdravilo Testarzon. Če je bolnikova partnerica noseča, mora biti bolnik še posebej pozoren na potrebne previdnostne ukrepe pri uporabi zdravila (glejte poglavje 4.6).

Bolnike je treba opozoriti, da čim bolj zmanjšajo uporabo losjonov za telo in izdelkov za zaščito pred soncem na mestu nanosa, takoj ali kmalu po nanosu zdravila Testarzon.

Vpliv na izvide laboratorijskih preiskav: Androgeni lahko znižajo raven globulina, ki veže tiroksin, kar povzroči zmanjšanje ravni skupnega tiroksina (T4) v serumu ter povečanje vrednosti stopnje vezave trijodtironina (T3) in T4 na smolo (triiodothyronine resin uptake test). Vrednosti prostih ščitničnih hormonov se ne spremenijo in klinični znaki nepravilnega delovanja ščitnice se ne pojavijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se androgeni uporabljajo skupaj z antikoagulansi, se učinki antikoagulansov lahko okrepijo. Bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulansi, je treba skrbno nadzirati INR (mednarodno umerjeno razmerje), še posebej po uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z androgeni.

Pri sočasni uporabi testosterona in ACTH ali kortikosteroidov se lahko poveča tveganje za pojav edemov. Ta zdravila je treba uporabljati previdno, še posebej pri bolnikih, ki imajo bolezni srca, ledvic ali jeter.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z androgeni in so po nadomestnem zdravljenju dosegli normalne koncentracije testosterona v plazmi, se lahko pojavi izboljšana občutljivost za inzulin.

Sočasna uporaba zdravil za nadomestno zdravljenje s testosteronom in zaviralcev natrij glukoznega koprenašalca 2 (SGLT 2 – sodium glucose co-transporter 2) je bila povezana s povečanim tveganjem za eritrocitozo. Ker lahko obe učinkovini posamično zvišata vrednosti hematokrita, je možen kumulativni učinek (glej tudi poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki prejemajo obe vrsti zdravljenja, se priporoča spremljanje ravni hematokrita in hemoglobina.

Študije medsebojnega delovanja z losjoni za telo in izdelki za zaščito pred soncem niso bile izvedene.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Testarzon je indicirana samo pri moških.

Kliničnih preskušanj za oceno vpliva zdravila Testarzon na moško plodnost niso izvedli.
Zdravilo Testarzon lahko reverzibilno zavre spermatogenezo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnice se morajo izogibati stiku s kožo, kamor je bilo naneseno zdravilo Testarzon (glejte poglavje 4.4).
Če predel kože, kamor je bilo naneseno zdravilo Testarzon, pride v neposreden stik s kožo nosečnice, mora nosečnica predel kože, ki je bila v stiku, nemudoma temeljito umiti z milom in vodo.
Testosteron lahko povzroči pojav virilizacijskih učinkov pri plodu.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Testarzon nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši zabeleženi neželeni učinki v 2. in 3. fazi kliničnih preskušanj, ki so trajali do 9 mesecev, so bili reakcije na mestu nanosa (4 %), vključno z izpuščajem, eritemom, srbenjem, dermatitisom, suho kožo in razdraženostjo kože. Večina teh reakcij je bila blagih do zmernih.

b. Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki po zdravljenju z zdravilom Testarzon v 2. in 3. fazi kliničnih preskušanj, so navedeni v spodnji preglednici. Vsi neželeni učinki, o katerih so poročali, skupaj s pričakovanimi razmerji so navedeni skladno z razredom in pogostnostjo: pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100).

Z zdravilom povezani neželeni učinki poročani med kliničnimi preskušanji z več kot enim primerom (N=379).

MedDRA organski sistem	**pogosti (≥1/100 to <1/10)**	**Občasni (≥ 1/1.000 to < 1/100)**

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu nanosa (vključno z izpuščajem, eritemom, srbenjem, dermatitisom, suho kožo in razdraženostjo kože)	
Preiskave	povišani trigliceridi v krvi/hipertrigliceridemija, zvečana vrednost PSA, zvečana vrednost hematokrita,	zvečana vrednost hemoglobina
Žilne bolezni	hipertenzija	
Bolezni živčevja		glavobol

Glede na poročila iz literature in iz spontanih poročil za testosteronske gele, so v spodnji tabeli navedeni drugi znani neželeni učinki:

MedDRA organski sistem	**Neželeni učinki**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	policitemija, anemija
Psihiatrične motnje	nespečnost, depresija, anksioznost, agresija, živčnost, sovražnost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, parastezija
Žilne bolezni	vročinski oblivi (vazodilatacija), globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, apneja med spanjem
Bolezni prebavil	navzea
Bolezni kože in podkožja	različne kožne reakcije vključno z aknami, seboreja in plešavost (alopecija), znojenje, hipertrihoza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina, mišični krči
Bolezni sečil	motnje uriniranja, obstrukcije urinarnega trakta
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija, povečana erekcija, motnje v testisih, oligospermija, benigna hiperplazija prostate, spremembe libida (terapija z visokimi odmerki testosteronskih pripravkov običajno reverzibilno prekinja ali zmanjšuje spermatogenezo, s čimer se zmanjša velikost mod; testosteronska nadomestna terapija hipogonadizma v redkih primerih lahko povzroči vztrajno bolečo erekcijo (priapizem), nenormalnosti prostate, raka prostate *)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, splošno slabo počutje, reakcije na mestu aplikacije Velik odmerek ali dolgotrajna uporaba testosterona občasno poveča pojav zadrževanja vode in edemov; lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije.
Preiskave	povečanje telesne mase, povečanje PSA, povišani hematokrit, povečanje števila rdečih krvnih teles in povišanje hemoglobina.
Presnovne in prehranske motnje	spremembe elektrolitov (zadrževanje natrija, klorida, kalija, kalcija, anorganskega fosfata in vode) med visokim odmerkom in dolgotrajnim zdravljenjem.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zlatenica in nenormalni izvidi jetrnih testov

* Podatki o tveganju za raka prostate v povezavi z zdravljenjem s testosteronom so nezadostni.

Zaradi vsebnosti alkohola v izdelku lahko pogosta uporaba povzroči razdraženost kože in suho kožo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi preskušanji ni bil zabeležen noben primer prevelikega odmerjanja zdravila Testarzon.

Simptomi
Klinični znaki, kot so razdražljivost, nervoza, pridobivanje telesne mase in podaljšane ali pogoste erekcije, lahko kažejo na prekomerno izpostavljenost androgenu zaradi česar je treba meriti ravni testosterona v serumu.

Zdravljenje
Zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje prekinitev zdravljenja z zdravilom Testarzon skupaj z ustrezno simptomatsko in podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: androgeni, oznaka ATC: G03BA03

Endogena androgena testosteron in dihidrotestosteron (DHT) sta odgovorna za normalno rast in razvoj moških spolnih organov in vzdrževanje sekundarnih spolnih znakov. Ti učinki vključujejo rast in dozorevanje prostate, semenskih mešičkov, penisa in modnika, razvoj moškega tipa poraščenosti po obrazu, prsih, pazduhi in pubični regiji, povečanje grla, zadebelitev glasilk, spremembe v skeletnem mišičju in porazdelitvi telesnega maščevja.

Nezadostno izločanje testosterona zaradi odpovedi funkcije mod, patologije hipofize ali pomanjkanja gonadotropin ali lutropin sproščujočega hormona se odrazi v moškem hipogonadizmu in majhni koncentraciji testosterona v serumu. Simptomi, povezani z majhno koncentracijo testosterona, vključujejo zmanjšano željo po spolnosti z impotenco ali brez nje, utrujenost, izgubo mišične mase, depresijo in regresijo sekundarnih spolnih znakov.
Obnovitev vrednosti testosterona do normalnih vrednosti lahko sčasoma privede do povečanja mišične mase, izboljšanja razpoloženja, povečanja želje po spolnosti, libida in spolne funkcije, vključno z boljšo spolnostjo in večjim številom spontanih erekcij.

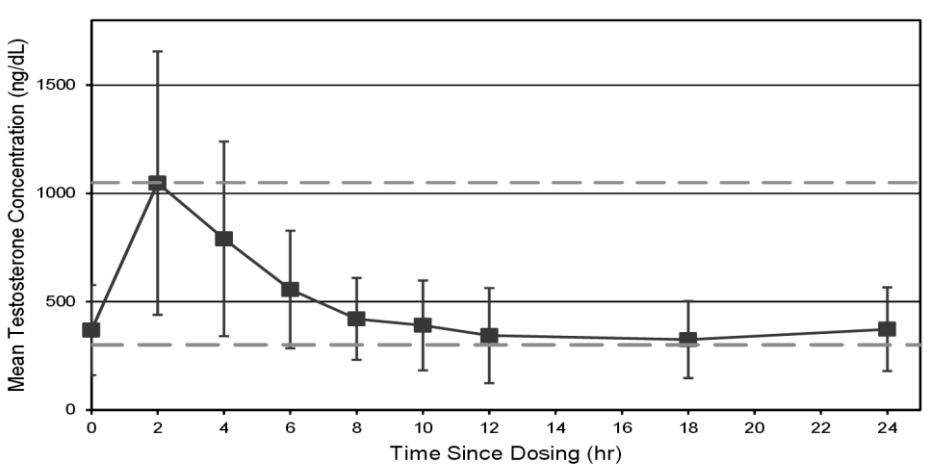
Med eksogenim dajanjem testosterona normalnim moškim se endogeno sproščanje testosterona zaradi povratnega zaviranja hipofiznega lutropina (LH) lahko zmanjša. Z velikimi odmerki eksogenih androgenov se zaradi zaviranja hipofiznega folikle stimulirajočega hormona (FSH) lahko zavre tudi spermatogeneza.

Dajanje androgenov povzroči retencijo natrija, dušika, kalija in fosfatov ter zmanjšano izločanje kalcija z urinom. Poročila navajajo, da androgeni povečajo anabolizem beljakovin in zmanjšajo njihovo razgradnjo. Bilanca dušika se izboljša le, če je vnos kalorij in proteinov zadosten. Poročajo tudi, da androgeni s povečanjem proizvodnje eritropoetina stimulirajo nastajanje rdečih krvnih celic.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Testarzon dovaja fiziološke količine testosterona, ki zagotavljajo raven testosterona podobnemu normalni ravni pri zdravih moških (to je 300-1050 ng/dl). Zdravilo Testarzon je bilo ocenjeno v odprti 120-dnevni multicentrični klinični študiji 3. faze (študija 000127) pri 159 moških s hipogonadizmom starih od 18 do 75 let (povprečna starost 54,1 leta). Sodelujoči so bili belci (77 %), črnci (20 %), Azijci (2 %) in osebe mešane rase (1 %).
V študiji 3. faze je ob koncu 90-dnevnega obdobja zdravljenja, v katerem je bil lahko odmerek zdravila Testarzon titriran na podlagi skupnih koncentracij testosterona, 76,1 % moških imelo povprečno koncentracijo testosterona v 24-urnem obdobju (Cavg) v mejah normalnega območja (300 - 1050 ng/dl).

Povprečna koncentracija testosterona v serumu na 90. dan po titraciji odmerka v študiji 000127 je prikazana na Slika 1, medtom ko Preglednica 1 povzema farmakokinetične parametre celokupnega testosterona na 90. dan .



Slika 1 Povprečne koncentracije testosterona v serumu ± standardni odklon na 90. dan po titraciji zdravila Testarzon

Preglednica 1 Farmakokinetični parametri celokupnega testosterona 90. dan po titraciji, študija 000127, polna analiza

Odmerek zdravila Testarzon 90. dne	**N**	**C_{min} (ng/dl)** povprečje ± SD	**C_{avg} (ng/dl)** povprečje ± SD	**C_{max} (ng/dl)** povprečje ± SD	**T_{max} (h)** srednja vrednost
23 mg	5	191 ± 49	368 ± 121	721 ± 254	4,02
46 mg	45	277 ± 140	506 ± 207	1228 ± 640	2,02
69 mg	89	229 ± 82	438 ± 164	1099 ± 595	2,08

C_{min}: minimum concentration; C_{ave}: average concentration over a 24 hour period; C_{max}: maximum concentration; T_{max}: time of maximum concentration; SD: standardni odklon

Absorpcija
Zdravilo Testarzon zagotavlja transdermalno dostavo testosterona, s srednjo vrednostjo T_{max} približno 2 do 4 ure po odmerjanju.
Celotne koncentracije testosterona se vrnejo na vrednosti pred odmerkom približno 12 ur po aplikaciji in po dnevnem nanosu 10 dni ne pride do akumulacije. Uporaba na nadlakti in rami povzroči večje serumske koncentracije testosterona v primerjavi z aplikacijo na trebuhu ali notranji strani stegna. Povprečni C_{max} je bil 926, 451 in 519 ng/dl, oziroma povprečna C_{avg} 557, 372 in 395 ng/dl.

2. faza študije je pokazala da je celokupna koncentracija testosterona naraščala z večanjem odmerka z dnevno aplikacijo zdravila Testarzon 23, 46 in 69 mg.

Porazdelitev
Cirkulirajoči testosteron je v serumu vezan predvsem na spolne hormone vezoči globulin (SHBG) in albumin. Frakcija na albumin vezanega testosterona, za katero se domneva, da je biološko aktivna, zlahka disociira iz albumina. Delež testosterona, ki je vezan na SHBG, se ne smatra za biološko aktivnega. V plazmi je približno 40 % testosterona vezanega na SHBG, 2 % je nevezanega (prostega), ostali del pa je vezan na albumin in druge beljakovine.

Biotransformacija
Razlike v razpolovnem času testosterona so po navedbah iz literature precejšnje, od 10 do 100 minut.

Testosteron se po dveh različnih poteh presnovi v različne 17-keto steroide. Glavna aktivna presnovka testosterona sta estradiol in dihidrotestosteron (DHT).

Izločanje
Približno 90 % intramuskularno apliciranega testosterona se izloči z urinom v obliki konjugatov glukuronske in žveplene kisline in njunih presnovkov. Z blatom se izloči približno 6 % odmerka, predvsem v nekonjugirani obliki.

Vpliv prhanja
Prhanje 1 uro in 2 uri po nanosu zdravila Testarzon je zmanjšalo vrednost C_{avg} za 19,2 % oziroma 14,3 % v primerjavi s sodelujočimi, ki se niso prhali po uporabi zdravila Testarzon. Prhanje 6 ur po nanosu zdravila Testarzon ni povzročilo padca vrednosti C_{avg}.

Ledvična funkcija
C_{avg} in C_{max} testosterona sta bila podobna pri osebah z normalno ledvično funkcijo in osebah z blago in zmerno ledvično okvaro. Za osebe s hudo ledvično okvaro ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije niso razkrile drugih učinkov kot tistih, ki jih je mogoče pojasniti na podlagi hormonskega profila zdravila Testarzon.

Študije plodnosti pri glodavcih in primatih so pokazale, da lahko zdravljenje s testosteronom v odvisnosti od velikosti odmerka škoduje plodnosti preko zaviranja spermatogeneze.

Z uporabo modela vzvratne mutacije (Amesov test) oziroma na liniji ovarijskih celic kitajskega hrčka je bilo ugotovljeno, da testosteron *in vitro* ni mutagen. Pri laboratorijskih živalih je bila ugotovljena povezava med zdravljenjem z androgeni in nekaterimi oblikami raka. Podatki na podganah kažejo povečano incidenco raka prostate po zdravljenju s testosteronom.

Znano je, da spolni hormoni pripomorejo k razvoju določenih vrst tumorjev, ki jih izzovejo znane kancerogene snovi. Med temi izsledki in dejanskim tveganjem za človeka ni bila ugotovljena korelacija.

Ocena tveganja za okolje (ERA)
Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da zdravilo Testarzon lahko predstavlja tveganje za vodno okolje. (Glejte poglavje 6.6)

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

96-odstotni etanol
prečiščena voda
propilenglikol (E1520)
dietilenglikolmonoetileter
karbomer 980
trolamin
dinatrijev edetat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Testarzon je na voljo v večodmernem vsebniku, ki je sestavljen iz odmerne črpalke z vrečko iz laminatne folije v plastenki, z glavo za apliciranje s higienskim pokrovčkom ali brez nje. Odmerne črpalke brez glave za apliciranje so opremljene z dodatnim pokrovčkom na vrhu glave črpalke. Črpalka je narejena iz polipropilena, etilenpropilendien monomera in nerjavečega jekla. Vrečka je narejena iz zmesi polietilen/polietilen tereftalat/aluminij/polietilen laminat in je vstavljena v togo steklenico iz polipropilena.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z enim ali tremi (3x1) večodmernimi vsebniki. En večodmerni vsebnik zdravila Testarzon vsebuje 85,5 g gela in zadostuje za 56 posameznih odmerkov.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. (Glejte poglavje 5.3)

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

The Simple Pharma Company Limited,
Ground Floor, 71 Lower Baggot St,
Dublin D02 P593,
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02499/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 11. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 06. 2026